

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra biologických a lékařských věd

Studijní program: Zdravotnická bioanalytika

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Bc. Lenka Pulkrábková**

Vedoucí/školitel/ka práce: PharmDr. Miroslav Kovařík, Ph.D., Rok obhajoby: 2018

Konzultant/ka práce: Mgr. Martina Hrabínová

Oponent/ka práce: PharmDr. Jan Marek, Ph.D.

Název práce:

Porovnání schopnosti takrin-fenothiazinových derivátů inhibovat cholinesterasy

Rozsah práce: počet stran: 55, počet obrázků: 14, počet tabulek: 1, počet citací: 112

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: zcela splněn
- b) Jazyková a grafická úroveň: velmi dobrá
- c) Zpracování teoretické části: výborné
- d) Popis metod: výborný
- e) Prezentace výsledků: velmi dobrá
- f) Diskuse, závěry: velmi dobré
- g) Teoretický či praktický přínos práce: výborný

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení: Předložená diplomová práce je zpracována přehledně a srozumitelně. Tématicky navazuje na výzkum a vývoj léčiv proti Alzheimerově chorobě, kterým se pracoviště fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity Obrany a centra biomedicínského výzkumu FNHK dlouhodobě zabývá. Studentka srozumitelně a přehledně zpracovala teoretický úvod i když na začátku v poněkud širším kontextu. V experimentální části se zabývala měřením schopnosti nových látek (potenciálních léčiv na AD) účinně inhibovat enzymy typu cholinesteráz (ACHE, BCHE) za použití Ellmanovy metody. Inhibiční potenciál nových látek byl porovnán se zavedenými léčivy v praxi.

Dotazy a připomínky: K diplomové práci mám několik dotazů a připomínek.

Do cíle práce bych spíše vypsál, co se bude dělat, proč se to bude dělat a co od toho očekáváte. Začátek je tak pojat, ale v další části se dostáváte k tomu, co bylo uděláno a to bych nechal až na výsledky a diskusi. Nejde o chybu jen o vhodnější použití vyjádření a časů.

Teoretická část - uspořádání a práce s literaturou jsou provedeny přesně a bez pravopisných chyb. Jen u obrázků v dnešní době moderních technologií by se dal nějaký ten pixel přidat (po kliknutí na odkaz, který jste uvedla v seznamu literatury u obrázku 1 barva a kvalita).

V odstavci 3.1.2 zmiňujete pojem proenzym - co má zdánlivě společného proenzym a proléčivo?

Citace 44 je neúplná, neobsahuje název časopisu a je chybně uveden název článku. Rovněž obrázek, ke kterému se citace vztahuje je dostupný v kvalitnější podobě.

Je škoda, že v části 3.3. Alzheimerova choroba není vyobrazen nějaký graf výskytu v populaci, velmi by to přispělo k přehledu a představě o vážnosti této narůstající choroby

Proč si myslíte, že výskyt AD se stále zvyšuje?

U obrázku 7 nemáte jednotný formát vazeb u zobrazených léčiv.

K čemu slouží zobrazení vazby přerušovaně nebo tučně?

Experimentální část:

Chtěl bych se zeptat zda se před testováním provedla studie in-silico (docking) k testovaným látkám. Je škoda, že nebyl součástí práce. Pokud se provedl, byly zde nějaké korelace?

Jak dobře/špatně byly připravené látky rozpustné? A proč jste do připravovaného roztoku přidávala DMSO.

Jak moc ovlivňuje DMSO aktivitu použitých enzymů?

V principech metody píšete přípravu enzymů před měřením, jaká je tedy hodnota aktivity na začátku měření, resp. asi to co považujete za 100% a zkoušela jste o kolik se aktivita pohne po přidání roztoku bez testované látky (jen pufr a DMSO)?

Testovaly jste všechny látky naráz? Pokud ne byla vždy aktivita enzymu na začátku stejná?

Příprava koncentrační řady inhibitorů - v přípravě píšete, že látky byly připraveny v koncentraci tzv. po půlkách - je rodíl v koncentraci 10-3,5 a 5x10-4 (omlouvám se za horní indexy, ale v tomto formátu nejdou napsat).

Proč nejsou součástí tabulky s výsledky i hodnoty IC 50 léčiv se kterými se látky porovnávali, přispělo by to k lepší představě.

Dá se z výsledků vyčíst o jaký typ inhibice se jedná?

V závěru píšete, že: Trii fluoromethylová skupina na PTZ v poloze 2 měla stejný negativní u účinek jako methoxy skupina v předchozím případě. Tento substituent byl navázán na molekulu PTZ s cílem zvýšit rozpustnost dané sloučeniny. Můžete mi toto spojení objasnit, moc jsem mu neporozuměl? O který substituent se tedy jedná a v čem zvyšuje rozpustnost léčiva (ve vodě)?

I přes velký počet dotazů považuji práci za velmi kvalitní a přínosnou v rámci dlouhodobého výzkumu léčiv proti AD. Předloženou práci doporučuji k obhajobě.

Celkové hodnocení, práce je: výborná, k obhajobě: doporučuji

V Hradci králové dne 29.5. 2018

.....
podpis oponentky / oponenta